



**Universidad de Valladolid  
Facultad de Medicina**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA**

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL IDH Y SU  
IMPLICACIÓN PRONÓSTICA EN EL GLIOBASTOMA  
MULTIFORME**

**AUTOR: FERNANDO CENTENO BELTRÁN**

**TUTOR: PROF. CARLOS ALBERTO RODRÍGUEZ ARIAS**

**Valladolid, España. 2025.**

**ÍNDICE:**

1. RESUMEN.....2

2. INTRODUCCIÓN.....3

    a. Generalidades.....3

    b. Clasificación.....3

    c. Genómica.....4

    d. Pruebas de imagen.....4

    e. Factores pronósticos.....5

3. OBJETIVOS.....5

4. MATERIAL Y MÉTODOS.....6

5. RESULTADOS.....7

    a. Análisis descriptivo.....7

    b. Análisis bivariante.....12

    c. Análisis multivariante.....17

6. DISCUSIÓN.....19

7. CONCLUSIONES.....20

8. BIBLIOGRAFÍA.....20

9. ANEXO.....22

**1. RESUMEN**

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario más frecuente y agresivo del sistema nervioso central. Este estudio observacional retrospectivo y descriptivo analiza el impacto pronóstico de la mutación IDH1 R132H, así como de otras variables, en una cohorte de 110 pacientes tratados en el HCUV entre 2019 y 2023. La mutación IDH no mostró asociación significativa con la supervivencia ni el seguimiento. En un análisis ampliado, la adyuvancia completa (HR=0,408; p=0,011) se asoció a un seguimiento significativamente más prolongado, mientras que la evolución radiológica desfavorable a los 12 meses (HR=1,195; p<0,001), la localización occipital izquierda (HR=2,679; p=0,031) y la parietal izquierda (HR=1,424; p=0,029) se asociaron a un peor seguimiento, y, por tanto, a un pronóstico menos favorable. Estos resultados subrayan el valor de la progresión radiológica como principal predictor de mortalidad y la importancia de una estrategia terapéutica multidisciplinar.

**Palabras clave:** Glioblastoma multiforme; Mutación IDH; Supervivencia; Progresión radiológica; Resección quirúrgica; Tratamiento adyuvante; Pronóstico.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **a. Generalidades.**

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario del sistema nervioso central (SNC) más frecuente y agresivo. Es una forma avanzada de astrocitoma, clasificado como grado 4 por la Organización Mundial de la Salud (Clasificación OMS 2021) (ver Anexo).<sup>[1]</sup> Se trata de un tumor de rápido crecimiento, que principalmente se localiza en los hemisferios cerebrales, y con tendencia a invadir las zonas adyacentes a su lugar de origen.<sup>[2]</sup>

El GBM puede manifestarse con una variedad de síntomas que dependen de su ubicación en el cerebro. Entre los más comunes se encuentran la cefalea persistente y las crisis epilépticas. Otros síntomas incluyen déficits neurológicos, como paresia, hipostesia o afasia. Además, los pacientes pueden experimentar cambios en la personalidad o el estado mental, como confusión, irritabilidad o amnesia. En casos donde hay aumento de la presión intracraneal, los vómitos y las náuseas son comunes.<sup>[2]</sup>

El diagnóstico se basa en la resonancia magnética (RMN) para identificar el tumor, mostrando características típicas como un realce irregular y la aparición de un anillo de captación de contraste. Para confirmar el diagnóstico y analizar las características específicas del tumor, se realiza una biopsia, que permite obtener una evaluación histológica detallada y un análisis genético.<sup>[2]</sup>

A pesar de que el glioblastoma no tiene cura, el tratamiento busca prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente. La cirugía es la primera línea de tratamiento, enfocándose en la resección máxima posible del tumor sin comprometer funciones importantes tanto en términos de supervivencia como de calidad de vida. Posteriormente, se emplea la radioterapia, y la quimioterapia, siendo la temozolamida el agente más comúnmente utilizado. Además, se están explorando terapias dirigidas y existen ensayos clínicos con fármacos orientados a bloquear vías moleculares específicas del tumor.<sup>[3]</sup>

### **b. Clasificación de los glioblastomas multiformes.**

La clasificación de los tumores del sistema nervioso central se actualiza periódicamente por la OMS (ver anexo). En sus ediciones de 2016 y 2021 se definen cinco grandes grupos de gliomas, a los que se asigna un grado de malignidad del I al IV.<sup>[1]</sup> El glioblastoma, considerado tradicionalmente un astrocitoma difuso de grado IV, se caracteriza por necrosis en pseudopalisadas y proliferación microvascular, siendo sus principales variantes el gliosarcoma y el glioblastoma de células gigantes. Las clasificaciones más recientes integran marcadores moleculares como la mutación IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1), la co-delección 1p/19q y la metilación del promotor MGMT, además de otras alteraciones como TERT, ATRX o p53, que aportan información pronóstica y pueden guiar decisiones terapéuticas, obtenidas mediante inmunohistoquímica.<sup>[2]</sup>

La mutación IDH1 R132H es la alteración molecular más frecuente en los gliomas difusos de grado II y III, y también puede observarse en algunos astrocitomas grado IV según la clasificación de la OMS 2021. Esta mutación consiste en la sustitución puntual del aminoácido arginina (R) por histidina (H) en el codón 132 del gen IDH1, que codifica la enzima isocitrato deshidrogenasa 1, localizada en el citoplasma. Aunque frecuentemente se la denomina de forma abreviada como IDH1 R132H, esta nomenclatura hace referencia específicamente al gen IDH1. Por otro lado, las mutaciones en el gen IDH2, homólogo mitocondrial de IDH1, como la R172K, son significativamente menos comunes en los gliomas. En conjunto, las mutaciones en IDH1 e IDH2 definen un subgrupo molecular de gliomas con implicaciones pronósticas y terapéuticas relevantes, siendo la mutación IDH1 R132H la más fácilmente detectable mediante inmunohistoquímica. Menos del 10% de los GBM poseen una mutación en el gen IDH1 o 2.<sup>[10]</sup>

### **c. Pruebas de imagen**

Las pruebas de imagen orientan la sospecha diagnóstica del GBM. La RMN con contraste es la principal técnica empleada. Los hallazgos radiológicos más frecuentes consisten en la presencia de una masa heterogénea con realce en anillo tras la inyección de contraste, centro necrótico con edema peri tumoral extenso, efecto masa con desviación de la línea media, difusión restringida en secuencias DWI y la presencia de una vascularización localmente aumentada.

No obstante, estos hallazgos exigen un diagnóstico diferencial con otras entidades que podrían ser responsables de los mismos, como un absceso intracraneal, metástasis (pulmonares habitualmente), linfomas o astrocitomas anaplásicos. La realización de una biopsia es esencial para el diagnóstico preciso y el estudio genético del GBM. La realización de una RMN, en la semana posterior a la operación, así como al año de la intervención permite predecir el pronóstico, ya que la presencia de resto tumoral postoperatorio y la progresión radiológica al año han sido asociados significativamente con una menor supervivencia.<sup>[9,16]</sup>

### **d. Epidemiología**

El GBM es el tumor cerebral primario más frecuente y agresivo en adultos. Su incidencia global se sitúa en torno a 3.21 casos por cada 100 000 habitantes al año, con ligeras variaciones geográficas. Afecta con más de frecuencia a varones que a mujeres (relación aproximada 1,3:1), y suele diagnosticarse a partir de la 6ª década de la vida.<sup>[4]</sup>

En cuanto a supervivencia con tratamiento, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la mediana se sitúa alrededor de los 12-18 meses tras el diagnóstico, y la supervivencia a cinco años es menor del 10%. Aunque se han identificado algunos factores de riesgo (por ejemplo, la exposición previa a radiación craneal o ciertas variantes genéticas), en la mayoría de los casos no hay una causa clara.<sup>[4]</sup>

En la mayoría de los casos, el GBM se manifiesta con síntomas inespecíficos de progresión rápida. La cefalea es el síntoma más frecuente al diagnóstico (presente en el 50–60% de los pacientes), seguida de crisis epilépticas (20–30%) y déficits neurológicos focales (alrededor del 30%). Estos pueden presentarse como parestias, alteraciones del lenguaje o problemas visuales, dependiendo de la localización tumoral. También son comunes los cambios en el estado mental, como confusión o deterioro cognitivo, aunque su frecuencia es variable según las series publicadas.<sup>[18]</sup>

#### **e. Factores pronósticos.**

El GBM cuenta con una esperanza de vida de unos 12-18 meses desde el diagnóstico. Algunos de los factores que modifican la enfermedad, cuyo estudio ha sido el objeto de este estudio, son los siguientes.

En cuanto a la epidemiología, la edad, cuanto menor, supone un factor de buen pronóstico.<sup>[5]</sup> El sexo femenino también es considerado como factor de mayor supervivencia.<sup>[16]</sup> Un índice de Karnofsky alto, lo cual se relaciona con la capacidad funcional del paciente, predice asimismo un mejor pronóstico.<sup>[18]</sup>

En cuanto a los factores relacionados con el tumor, la presencia de un promotor O<sup>6</sup>- metil guanina metil transferasa (MGMT) metilado, el cual se relaciona con mejor respuesta a la temozolamida y la mutación IDH1 R132H asocian una mejor supervivencia.<sup>[10]</sup> La multifocalidad, o presencia en ambos hemisferios es un factor asociado a peor supervivencia.<sup>[12]</sup> Un mayor volumen tumoral ha sido relacionado con mayor mortalidad.<sup>[15]</sup>

Respecto al tratamiento, la resección tumoral completa, así como beneficiarse de un esquema de radioterapia con temozolamida concomitante, mejoran la supervivencia.<sup>[13]</sup>

### **3. OBJETIVOS**

#### **Principal:**

- Evaluar la **implicación de la mutación del gen IDH en el pronóstico** de los pacientes con GBM en el HCUV.

#### **Secundarios:**

- Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de GBM con IDH mutado e IDH wildtype.
- Analizar la relación entre el tratamiento y el pronóstico.
- Estudiar la influencia de la mutación del IDH en la supervivencia y el seguimiento clínico.

#### 4. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo realizado sobre una cohorte de 110 pacientes atendidos en el servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) durante 5 años, entre 2019 y 2023.

Siendo la cohorte inicialmente de 135 pacientes, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: adultos con diagnóstico histológico de GBM, con estudio molecular de IDH y con suficientes datos clínicos disponibles para la elaboración de la base de datos; obteniendo finalmente 110 casos para la realización del presente estudio.

Aquellos pacientes con estudio anatomopatológico no correspondiente con astrocitoma grado IV, ausencia de suficientes datos clínicos para su incorporación a la base de datos, y aquellos que no fueron candidatos a un tratamiento quirúrgico fueron excluidos del estudio.

Los pacientes del estudio fueron beneficiarios de una RMN preoperatoria que determinó el volumen tumoral en cm<sup>3</sup>, aplicando la fórmula estandarizada  $A \times B \times C \times 0,523$ , donde cada incógnita representa un eje espacial. También se beneficiaron de una RMN post-intervención para valorar la presencia de restos y de un seguimiento radiológico. Se les realizó también un análisis genético de los principales marcadores tumorales (*véase b. clasificación de los glioblastomas multiformes*).

La adyuvancia consistió en una dosis de radioterapia de 60 Gy y temozolamida vía oral durante 6 semanas y a continuación 6-12 ciclos con dosis de 150-200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días cada 4 semanas. En el análisis de la muestra fueron evaluadas las siguientes variables: edad al diagnóstico, sexo, mutación IDH, localización tumoral, volumen tumoral, tipo de cirugía, grado de resección, resto tumoral, progresión en la RMN a los 12 meses de la cirugía, tratamiento adyuvante, supervivencia en meses desde el diagnóstico y seguimiento en meses desde el diagnóstico.

Se seleccionaron los pacientes tomando los NHC de los libros de quirófano, y recopilando sus datos mediante el sistema Jimena VI. Se elaboró paulatinamente una base de datos con múltiples variables a estudio, empleando Microsoft Office Excel.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS, aprovechando los recursos de aprendizaje ofrecidos por la Universidad de Valladolid. El método de Kaplan Meier se empleó para el análisis bivalente de supervivencia y de seguimiento (significación estadística: IC del 95% y  $p < 0,05$ ), así como la regresión de Cox para el análisis multivariante. Como recursos de búsqueda bibliográfica se consultaron principalmente *UptoDate* y *Pubmed*.

**Consideraciones éticas y legales.** El Comité de Ética de la investigación con medicamentos de las áreas de Valladolid (número de referencia: PI-25-168-C TFG) aprobó la realización del presente estudio. El CEIm de las Áreas de Salud de Valladolid cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95), así como con la legislación en vigor.

## 5. RESULTADOS

### a. Análisis descriptivo.

La **edad** media al diagnóstico en el conjunto de la cohorte fue de 64,33 años con una desviación estándar de 10,60 años. Al analizar por **sexo**, las mujeres (n=47), presentaron una edad media de 64,51 ± 11,87 años, con una mediana de 68 y un RIC de 60-73. En los varones (n=63), la media fue de 64,19 ± 9,64 años y la mediana de 67 con un RIC de 59-72.

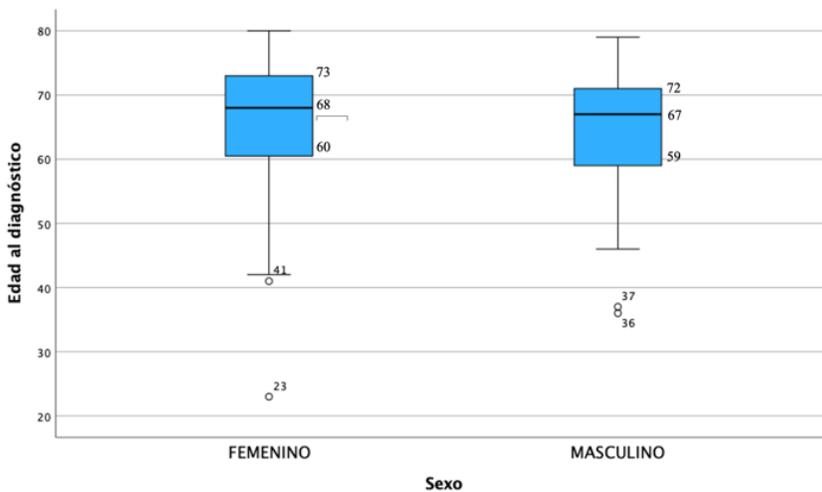


Figura 1.1. Boxplot comparativo de la edad según el sexo.

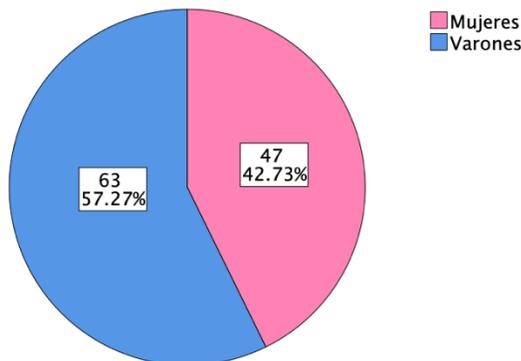
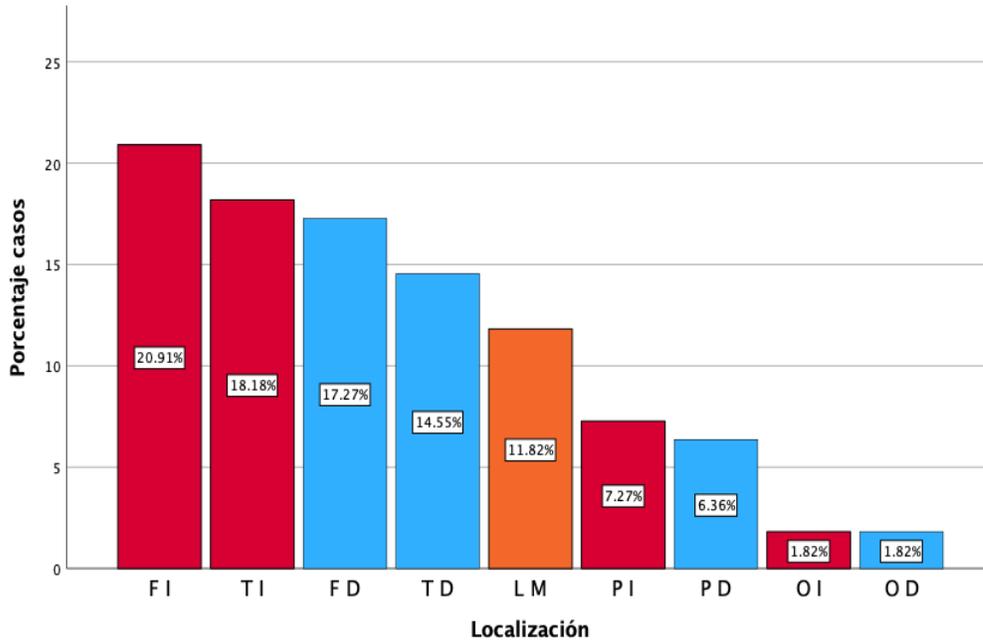


Figura 1.2. Diagrama de sectores según sexo.

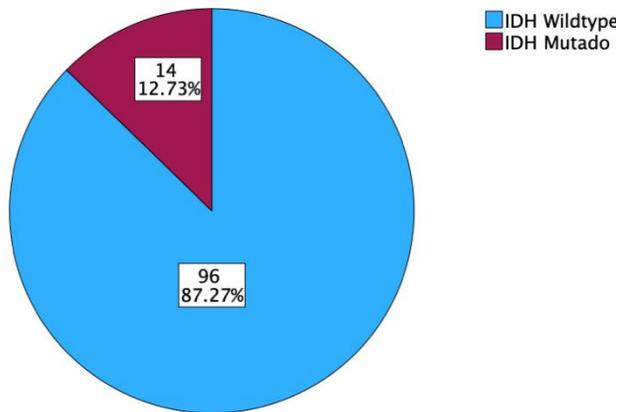
En el análisis de la **localización** de los glioblastomas se observó un ligero predominio en el hemisferio izquierdo (48%), respecto al derecho (40%). El 12% restante se distribuyó en la línea media.

En cuanto a áreas específicas, destacaron el lóbulo frontal izquierdo (20,91%) y el temporal izquierdo (18,18%). A estas le siguieron el frontal derecho (17,27%) y el temporal derecho (14,55%). En menor medida, los tumores se localizaron en la línea media (11,82%) y en las regiones parietales y occipitales, izquierdas o derechas, con porcentajes inferiores al 7,5%. (Véase Anexo 2: Glosario).



**Figura 1.3.** Gráfico de barras según localización. Destaca un predominio de las áreas izquierdas (en rojo) respecto a las derechas (en azul). Las ubicaciones centrales como ganglios basales o cuerpo calloso se agruparon bajo “línea media”.

De los 110 casos, el 87,3% (n=96) presentaba un **IDH wildtype**, es decir, no mutado; y el 12,7% (n=14) tenían la **mutación IDH1-R132H**.



**Figura 1.4.** Gráfico de sectores según mutación IDH R132H.

En la muestra analizada, la mayoría de los pacientes fueron intervenidos mediante un **procedimiento quirúrgico** con intención de exéresis. Concretamente, un 76,4% de los casos (n=84) se sometieron a una intervención quirúrgica de resección total o subtotal del tumor. En el 23,6% restante (n=26), el tratamiento quirúrgico se limitó a la realización de una biopsia, bien por la localización inextirpable del tumor o por el deterioro clínico. En cuanto a la **resección tumoral**, algo más de la mitad de los casos (53,6%) correspondieron a exéresis incompleta, mientras que en un 22,7% de los pacientes se logró una exéresis completa. Por su parte, en el 23,6% restante se realizó únicamente una biopsia.

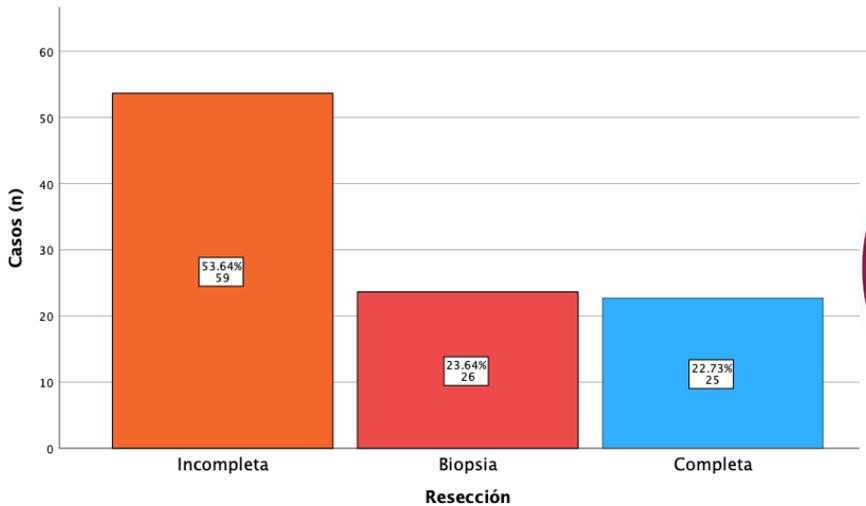


Figura 1.5. Gráfico de barras según grado de resección.

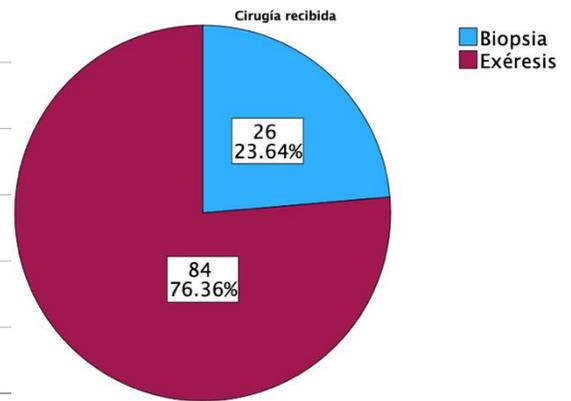


Figura 1.6. Distribución según tipo de cirugía.

Respecto a la **adyuvancia**, la siguiente tabla refleja los casos que recibieron un tratamiento completo con radioterapia y temozolamida, versus en los que fue incompleto, según el caso.

Un total de 94 (85,45%) pacientes recibieron tratamiento combinado con temozolamida y radioterapia, mientras que los 16 (14,55%) restantes no recibieron este tratamiento adyuvante completo.

Intervención	Sin QT ni RT	Solo QT	Solo RT	QT + RT	Total
Biopsia	6 (5,5%)	1 (0,9%)	-	19 (17,3%)	26 (23,6%)
Exéresis	8 (7,3%)	-	1 (0,9%)	75 (68,2%)	84 (76,4%)
<b>Total</b>	14 (12,7%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	94 (85,5%)	110 (100%)

Tabla 1. Porcentajes según el tipo de adyuvancia

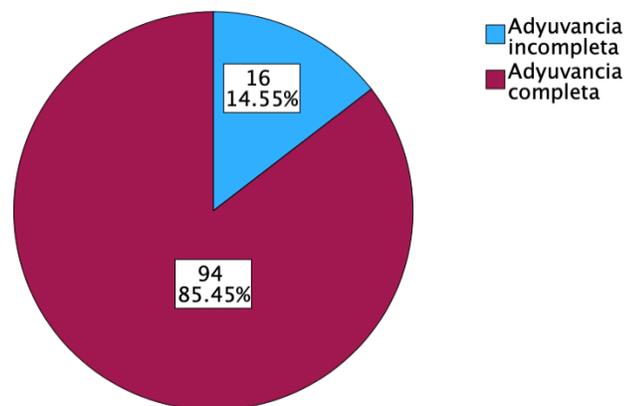


Figura 1.7. Sectores según tratamiento adyuvante

Se analizaron los **volúmenes tumorales** iniciales de la cohorte mediante análisis descriptivo y representación gráfica. El volumen medio fue de 37,5 cm<sup>3</sup> (DE 29,8), con un rango que osciló entre 0,3 y 129 cm<sup>3</sup>. La mediana fue de 29,4 cm<sup>3</sup>. Para facilitar la visualización de los datos, especialmente de la distribución central, se elaboró un diagrama de caja (Figura 1.8) en el que se muestran los valores de los cuartiles con una mediana de 29,4 cm<sup>3</sup> y un rango intercuartílico (percentiles 25–75) que se situó entre 13,3 cm<sup>3</sup> y 53,4 cm<sup>3</sup>. En este gráfico, además, se aprecian tres valores atípicos superiores o outliers (117,4 cm<sup>3</sup>, 120,8 cm<sup>3</sup> y 129,0 cm<sup>3</sup>). El histograma reflejó una distribución asimétrica positiva, con una

mayor concentración de casos en tumores de menor tamaño y una cola hacia valores más altos, lo que indica la existencia de algunos tumores notablemente voluminosos en la serie.

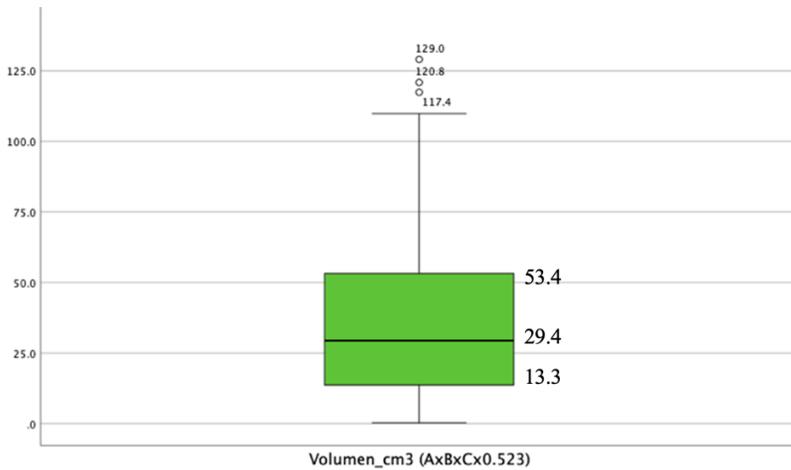


Figura 1.8. Boxplot del volumen tumoral (cm3).

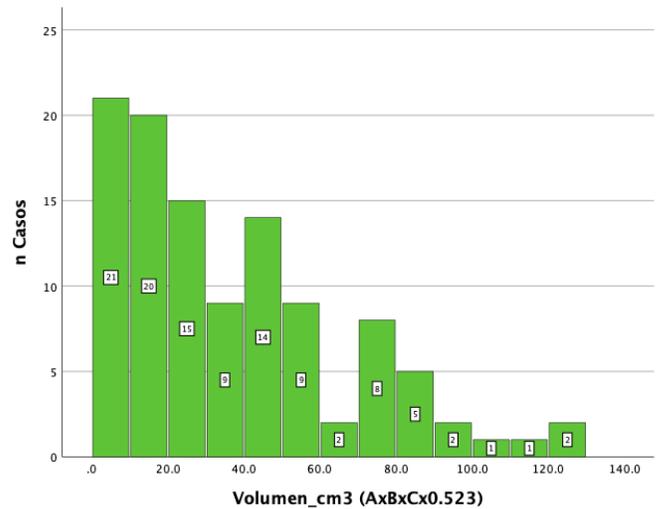


Figura 1.9. Histograma según volumen tumoral (cm3).

Se analizó la **evolución radiológica en resonancia magnética (RMN) a los 12 meses del diagnóstico**. El 40,0% de los pacientes presentó progresión radiológica, el 22,7% corresponde a los beneficiarios de una biopsia sin resección, y el 13,6% mostraba una imagen estable un año tras la resección. En el 23,6% de los casos no se disponía de imagen de control a los 12 meses, por pérdida de seguimiento o fallecimiento previo. Estos datos reflejan la alta tasa de progresión en el primer año tras el diagnóstico de glioblastoma.

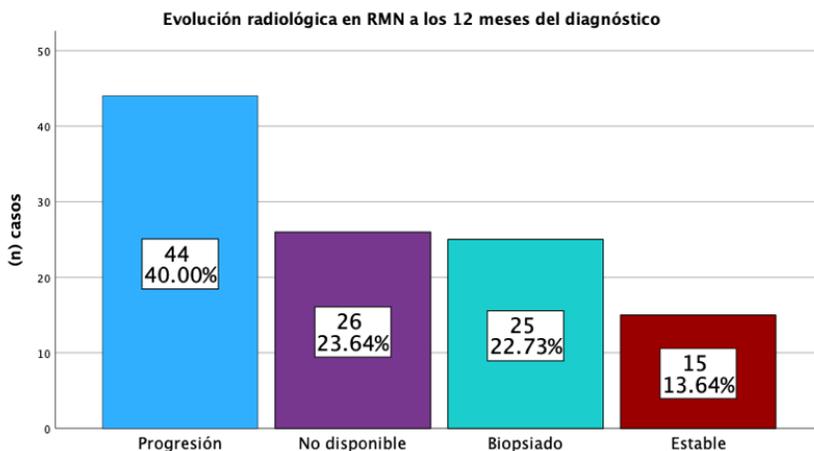
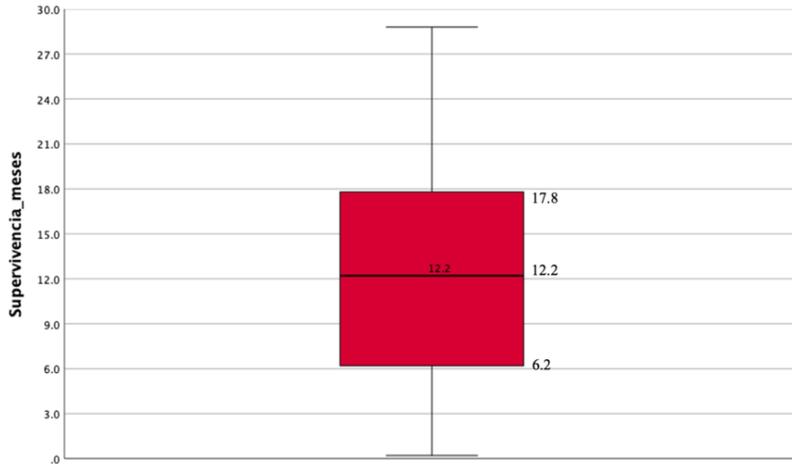


Figura 1.10. (A la izquierda). Gráfico de barras según evolución radiológica.

El análisis descriptivo de la **supervivencia**, esto es, número de meses entre la fecha de diagnóstico y la fecha de muerte confirmada, pudo ser realizado solo en aquellos pacientes con fecha de muerte confirmada (n=47). El primer cuartil (Q1) fue de 6.2 meses, la mediana de 12.2 meses y el tercer cuartil

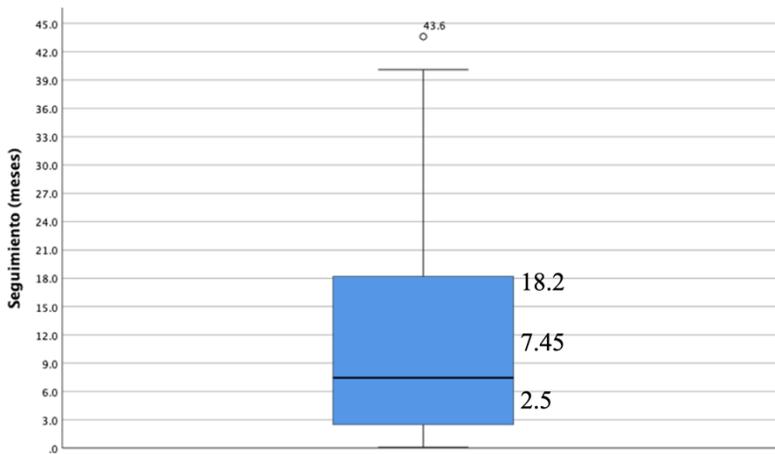
(Q3) de 17.8 meses. El rango intercuartílico (IQR) fue de 11.6 meses. Se encontraron dos outliers conforme a la regla de Turkey (37.1 y 75.3 meses).



**Figura 1.11.** (A la izquierda). Boxplot de supervivencia (n=47). Para facilitar la correcta visualización gráfica del conjunto de datos, los dos outliers fueron excluidos.

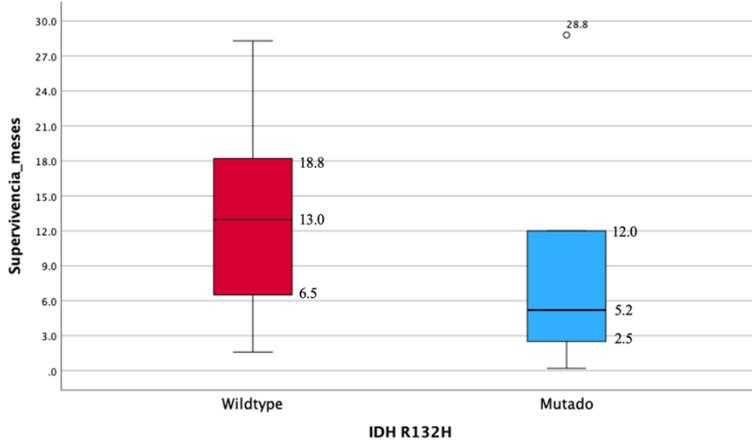
Dados los limitados casos con la variable “supervivencia” disponible, se estudió el **seguimiento**, entendido como el número de meses desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte confirmada, o la fecha de último control (prueba de imagen, consulta u hospitalización), en su defecto. Esto permite estudiar el pronóstico de la totalidad de la cohorte (n=110).

Para este parámetro “seguimiento”, se obtuvo una mediana de 7,45 meses, con un rango que osciló entre 0,1 y 75,3 meses. La media fue de 12,18 meses (DE 12,58 meses), lo que refleja una distribución con tendencia a la asimetría, como se muestra en la representación gráfica mediante un boxplot.



**Figura 1.12.** (A la izquierda). Diagrama de caja del tiempo de seguimiento en meses. En la representación visual se excluyeron dos valores extremos (56,9 y 75,3 meses).

En esta muestra (n=47), los pacientes con glioblastoma **IDH-1 mutado** presentaron una **mediana de supervivencia inferior** a los wildtype, aunque con menor dispersión de valores. La presencia de valores atípicos en ambos grupos refleja la **heterogeneidad clínica**. Estos datos deben interpretarse con cautela debido al bajo número de pacientes IDH mutados (n=5). El Q1 fue de 2.5 meses, el Q3 fue de 18.2 meses, el IQR fue de 15,7 meses.



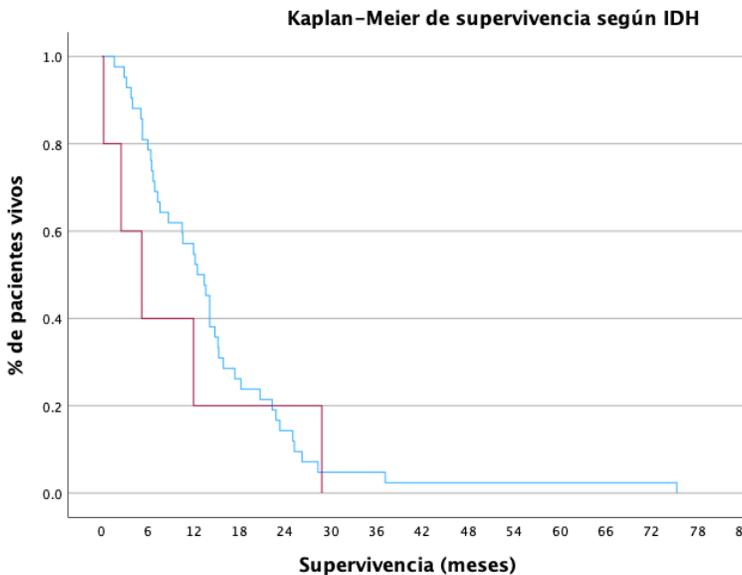
**Figura 1.13.** (A la izquierda) Diagrama de caja que compara la supervivencia en meses según el estado de mutación del gen IDH-1. Se excluyeron de la representación gráfica dos valores atípicos extremos (75,3 y 37,1 meses) con el objetivo de mejorar la visualización.

**b. Análisis bivalente.**

Se analizó la supervivencia en meses en función del estado mutacional de IDH mediante el método de Kaplan-Meier. La mediana de supervivencia fue de 12,5 meses (IC95%: 9,7–15,3) para los pacientes con IDH wildtype (n=5), y de 5,2 meses (IC95%: 0,1–11,0) para los pacientes con IDH mutado (n=42).

Las curvas de Kaplan-Meier muestran una tendencia a una mayor supervivencia en el grupo wildtype, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística en el test log-rank (p=0,544), Breslow (p=0,102) ni Tarone-Ware (p=0,235).

Por tanto, en esta cohorte, **no se encontró evidencia de que el estado mutacional de IDH se asociara de forma significativa con la supervivencia.**



**Medias y medianas para la supervivencia en función del estado mutacional del IDH**

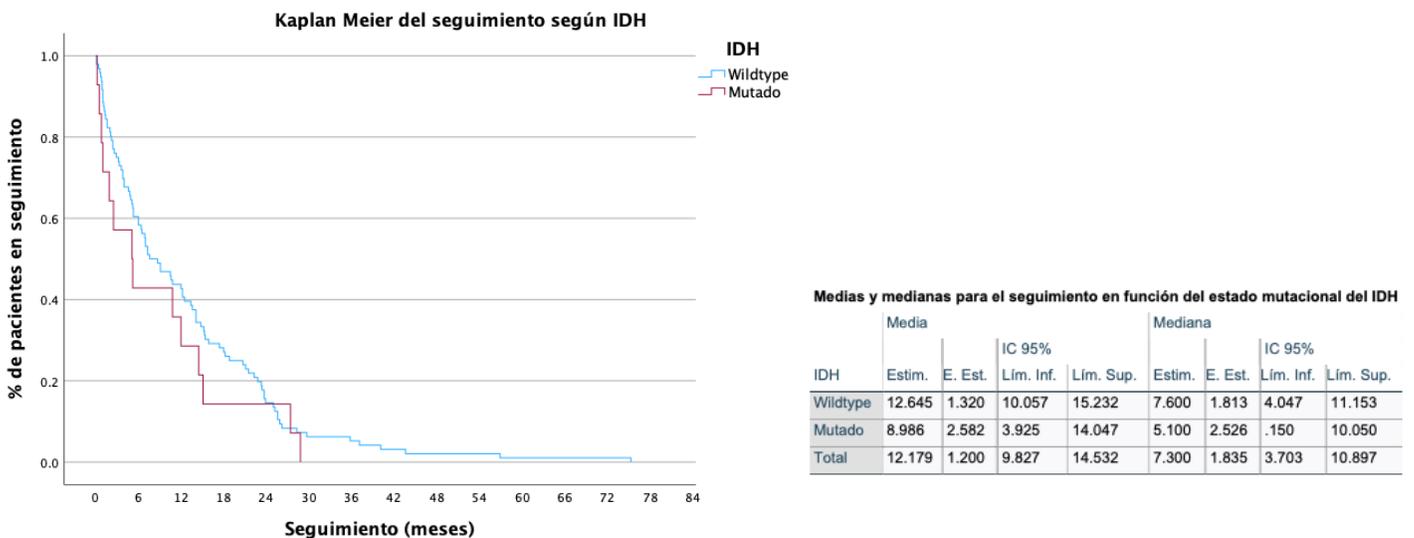
	Media				Mediana			
	Estimación	E. Est.	Lim. Inf.	Lim. Sup.	Estim.	E. Est.	Lim. Inf.	Lim. Sup.
+R132H	14.700	1.934	10.909	18.491	12.500	1.418	9.721	15.279
mutado	9.740	5.160	.000	19.853	5.200	2.958	.000	10.997
total	14.172	1.810	10.624	17.720	12.200	1.919	8.438	15.962

**Figura 2.1.** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia según el estado mutacional de IDH. Tabla de medias y medianas.

Dada la escasez de los pacientes cuya muerte fue confirmada (n=47 de 110), se estudió la variable “**meses totales de seguimiento**”, es decir, meses desde la fecha del diagnóstico a la fecha del último control de la enfermedad, según el estado mutacional; para poder estimar su influencia en el pronóstico también de aquellos pacientes sin muerte confirmada, mediante el método de Kaplan-Meier.

La mediana del seguimiento para los pacientes con IDH wildtype fue de **7,6 meses** (IC95%: 4,0–11,1), mientras que para los pacientes con IDH mutado fue de **5,1 meses** (IC95%: 0,15–10,0). La media de seguimiento también fue mayor en el grupo wildtype (12,6 meses) frente al mutado (9,0 meses), aunque con solapamiento en los intervalos de confianza.

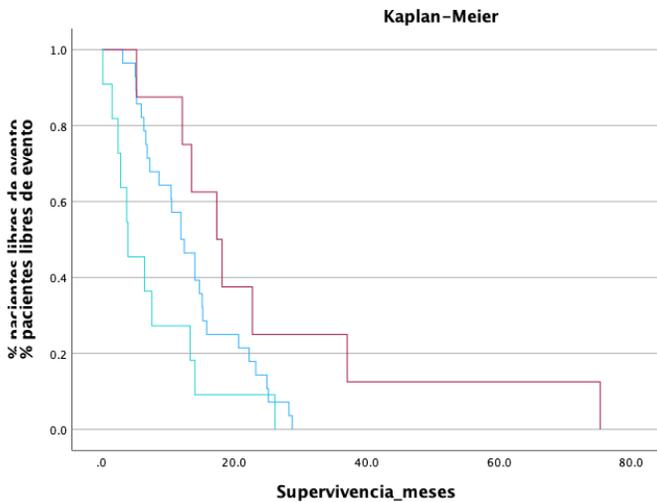
El análisis comparativo mediante el test de log-rank no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p=0,316), tampoco en el Breslow (p=0,209), ni el Tarone-Ware (p=0,256). Lo que sugiere que en la cohorte analizada **no se pudo demostrar una asociación clara entre el estado mutacional del IDH y el seguimiento**.



**Figura 2.2.** Curvas de Kaplan-Meier para el seguimiento según el IDH. Tabla de medias y medianas.

**Análisis de la influencia del tipo de resección.** Se analizó la influencia del tipo de resección en la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier. Los pacientes con resección completa mostraron una mediana superior (17,4 meses) frente a los de resección incompleta (12 meses) y biopsia (4 meses). Las diferencias fueron significativas (Log-Rank p=0,010; Breslow p=0,002; Tarone-Ware p=0,004), apoyando la relación entre mayor resección y mayor supervivencia.

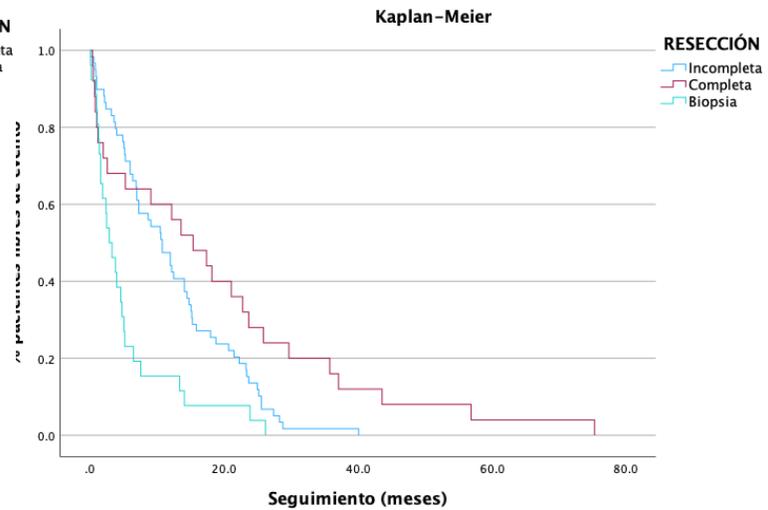
**El análisis del seguimiento** mostró también diferencias significativas según el tipo de resección ( $p < 0,001$  en todos los tests). Los pacientes con resección completa tuvieron el seguimiento más prolongado, seguidos de los de resección incompleta y, por último, los biopsiados.



**Medias y medianas para la supervivencia en función del grado de resección**

Resección	Media				Mediana			
	Estim.	E. est.	Lím. Inf.	Lím. Sup.	Estim.	E. est.	Lím. Inf.	Lím. Sup.
Incompleta	13.621	1.434	10.810	16.433	12.000	1.852	8.370	15.630
Completa	25.237	7.868	9.816	40.659	17.400	3.253	11.025	23.775
Biopsiado	7.527	2.315	2.991	12.064	4.000	1.982	.116	7.884
Total	14.172	1.810	10.624	17.720	12.200	1.919	8.438	15.962

*Figura 2.3. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia según resección.*



**Medias y medianas para el seguimiento en función del grado de resección**

Resección	Media				Mediana			
	Estim.	E. est.	Lím. Inf.	Lím. sup.	Estim.	E. est.	Lím. Inf.	Lím. sup.
Incompleta	12.305	1.193	9.968	14.643	10.800	1.808	7.256	14.344
Completa	18.892	3.863	11.320	26.464	15.400	4.330	6.913	23.887
Biopsiado	5.438	1.325	2.841	8.036	2.900	.892	1.151	4.649
Total	12.179	1.200	9.827	14.532	7.300	1.835	3.703	10.897

*Figura 2.4 Kaplan-Meier para el seguimiento según resección.*

**Análisis de la influencia de la edad.** La edad media al diagnóstico fue de 68,1 años (DE=8,0; rango: 47–79). La supervivencia media fue de 14,2 meses (DE=12,4; rango: 0,2–75,3). No se apreció una tendencia lineal entre edad y supervivencia y el coeficiente de Pearson ( $r = -0,019$ ;  $p = 0,900$ ) indicó ausencia de correlación significativa. Spearman y Kendall tampoco mostraron significación. También se analizó la relación entre edad y tiempo de seguimiento (mayor n), sin resultados significativos (Pearson  $r = -0,022$ ;  $p = 0,816$ ; Spearman rho =  $-0,018$ ; Kendall  $p = 0,851$ ). Por tanto, no se encontró una relación entre la edad y el pronóstico.

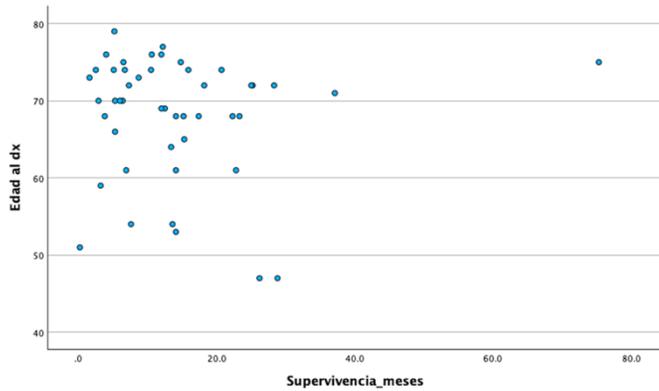


Figura 2.5. Gráfico de dispersión entre la edad al diagnóstico y la supervivencia;

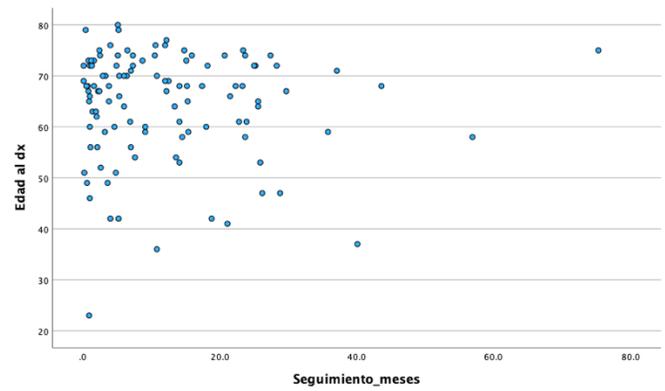


Figura 2.6. Gráfico de dispersión entre edad al diagnóstico y seguimiento.

Se **analizó** la influencia de la **localización** tumoral en el **seguimiento** mediante curvas de Kaplan-Meier, aprovechando la mayor n disponible. Se observaron diferencias claras entre grupos anatómicos, con patrones de supervivencia dispares según la localización.

El análisis estadístico confirmó diferencias significativas: Log-Rank ( $p=0,015$ ), Breslow ( $p=0,039$ ) y Tarone-Ware ( $p=0,027$ ), lo que sugiere que la localización podría ser un factor pronóstico relevante. Las mayores supervivencias medias se registraron en el lóbulo temporal izquierdo (20,6 meses) y temporal derecho (20,2). Las menores, lóbulo medio (6,6) y frontal derecho (7,1) y occipital izquierdo.

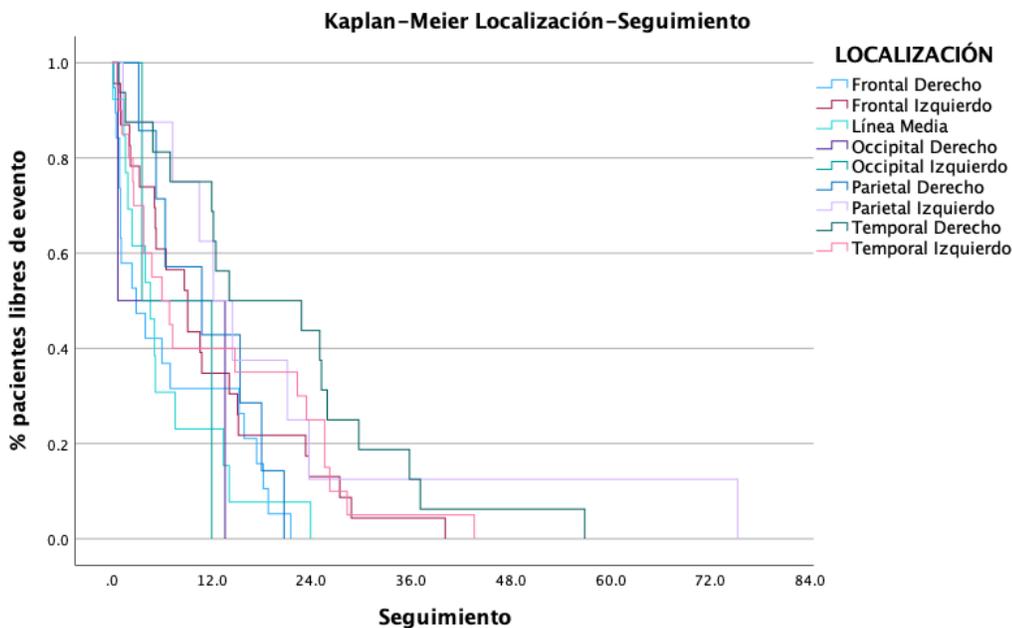
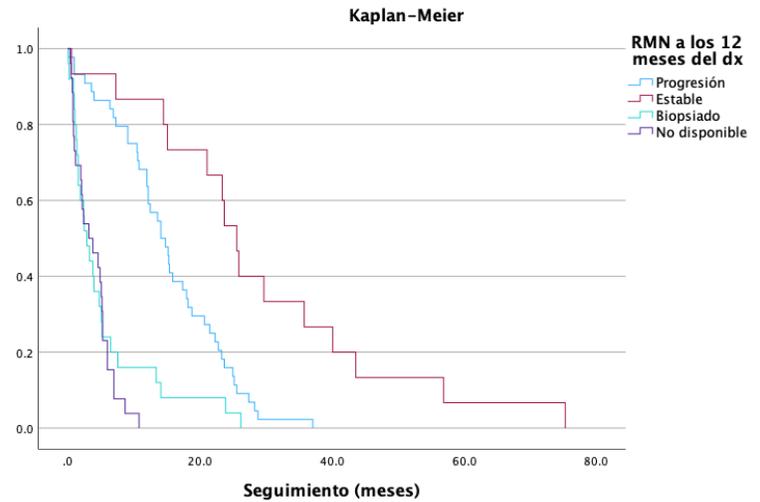
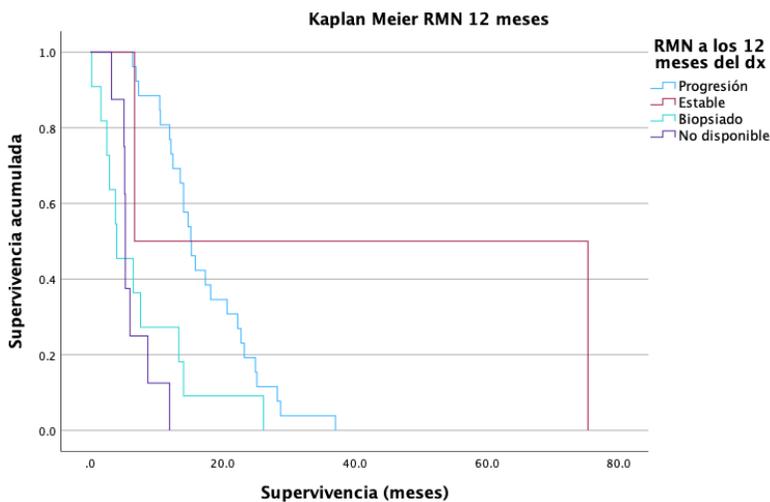


Figura 2.7. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia según localización tumoral (LOC).

**Análisis de la evolución radiológica.** Se realizaron análisis de Kaplan-Meier según la evolución en la RMN a los 12 meses. En cuanto a la **supervivencia**, se observaron diferencias significativas entre los grupos (Log-Rank  $p < 0,001$ ). La mediana más prolongada fue en pacientes con enfermedad estable (41,0 meses), seguidos de los que presentaron progresión (17,3), los biopsiados (7,5) y aquellos sin datos (6,4). Respecto al **seguimiento en meses**, también se hallaron diferencias significativas (Log-Rank  $p < 0,001$ ). El grupo con RMN estable tuvo el seguimiento más largo con una mediana de 25,6 meses, frente a 14,1 meses en los que tuvieron progresión radiológica. Estos hallazgos refuerzan el valor pronóstico de la evolución radiológica al año del diagnóstico.



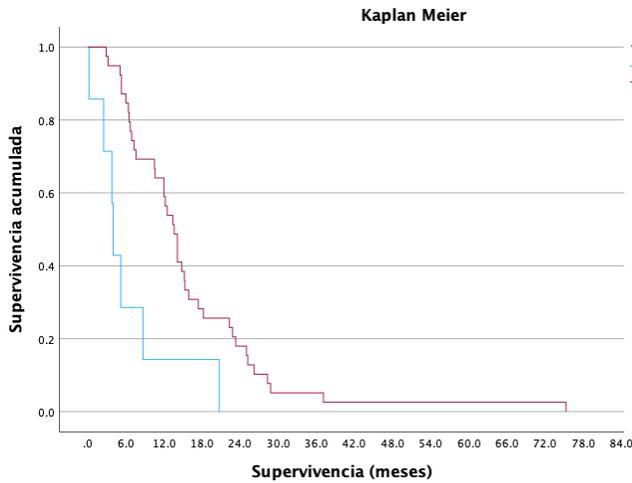
Evolución RMN 12 meses	Media				Mediana			
	Estim.	E. est.	Lím. Inf.	Lím. Sup.	Estim.	E. est.	Lím. Inf.	Lím. Sup.
Progresión	17.327	1.476	14.433	20.220	15.200	1.147	12.951	17.449
Estable	41.000	34.300	.000	108.228	6.700	.	.	.
Biopsia	7.527	2.315	2.991	12.064	4.000	1.982	.116	7.884
Indisponible	6.350	.969	4.451	8.249	5.300	.068	5.166	5.434
Total	14.172	1.810	10.624	17.720	12.200	1.919	8.438	15.962

Evol. RM 12m	Media				Mediana			
	Estim.	Error Est.	Lím. Inf.	Lím. Sup.	Estim.	Error Est.	Lím. Inf.	Lím. Sup.
Progresión	15.145	1.277	12.642	17.649	14.100	1.548	11.066	17.134
Estable	29.240	4.942	19.554	38.926	25.600	1.610	22.444	28.756
Biopsiado	5.472	1.379	2.769	8.175	2.900	.749	1.431	4.369
No dispo.	3.765	.551	2.686	4.845	3.200	1.530	.202	6.198
Total	12.179	1.200	9.827	14.532	7.300	1.835	3.703	10.897

**Figura 2.8.** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia según la progresión radiológica. Tablas de m. y M.

**Figura 2.9.** Curva Kaplan-Meier de seguimiento según la progresión radiológica. Tabla de medias y medianas.

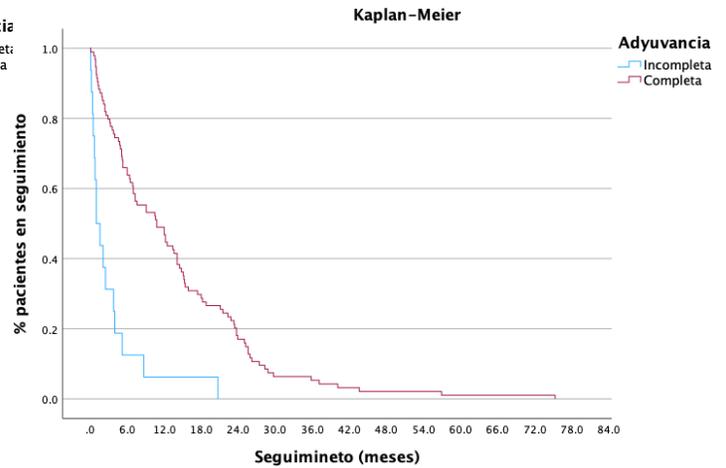
**Análisis de la influencia del tratamiento adyuvante.** Se comparó la **supervivencia** entre pacientes que completaron el tratamiento **adyuvante** (radioterapia seguida de temozolamida, véase “Material y métodos”) y aquellos que no lo hicieron. La mediana fue de 13,6 meses (IC 95%: 11,7–15,5) en el grupo con adyuvancia completa y de 4,0 meses (IC 95%: 2,5–4,5) en el grupo con adyuvancia incompleta, con diferencias significativas (Log-Rank  $p = 0,003$ ; Breslow y Tarone-Ware  $p < 0,001$ ). Respecto al **seguimiento en meses**, los pacientes que completaron el tratamiento presentaron también un seguimiento significativamente mayor ( $p < 0,001$  en todas las pruebas).



**Medias y medianas para el seguimiento en función de la adyuvancia**

Adyuvancia	Media				Mediana			
	Estim.	E.est.	Lím.inf.	Lím.sup.	Estim.	E.est.	Lím.inf.	Lím.sup.
Incompleta	3.331	1.292	.798	5.864	1.000	.533	0.000	2.045
Completa	13.685	1.327	11.083	16.287	10.800	2.229	6.430	15.170
Total	12.179	1.200	9.827	14.532	7.300	1.835	3.703	10.897

Figura 2.10. Kaplan-Meier de la supervivencia según la adyuvancia. Tabla de medias y medianas.



Adyuvancia	Media				Mediana			
	Estim.	Error Est.	Lím. Inf.	Lím. Sup.	Estimate	Error Est.	Lím. Inf.	Lím. Sup.
Incompleta	6.443	2.570	1.406	11.480	4.000	.262	3.487	4.513
Completa	15.882	2.032	11.900	19.864	13.600	.988	11.663	15.537
Total	14.446	1.829	10.861	18.030	12.200	1.696	8.877	15.523

Figura 2.11 Kaplan-Meier del seguimiento según la adyuvancia. Tabla de medias y medianas.

**c. Análisis multivariante.**

Se realizó un análisis multivariable por regresión de Cox (n = 46). El modelo fue significativo (Chi²=35,293; p=0,002). La única variable con efecto independiente significativo fue la **progresión en la RMN a los 12 meses** (HR=1,227; p=0,001), asociada a mayor riesgo de muerte. La **edad** mostró una limítrofe tendencia a la significación (p=0,052).

Ni el **IDH**, ni el **tipo de resección**, ni el **tratamiento adyuvante** alcanzaron significación estadística, aunque sus HR fueron protectores y coherentes con los análisis bivariantes previos. Tampoco lo hicieron el resto de las variables.

Variable	HR (Exp(B))	p-valor
Edad al diagnóstico	1.064	0.052
<b>Sexo</b>	1.833	0.222
<b>Mutación IDH</b>	1.701	0.400
<b>Localización(globa l)</b>	—	0.428
<b>Frontal derecha</b>	0.990	0.989
<b>Frontal izquierda</b>	0.857	0.797
<b>Línea media</b>	0.971	0.971
<b>Occipital derecha</b>	2.424	0.1439
<b>Occipital izquierda</b>	1.706	0.162
<b>Parietal derecha</b>	1.879	0.773
<b>Parietal izquierda</b>	0.208	0.103

<b>Temporal derecha</b>	0.383	0.123
<b>Evolución RMN año</b>	1.227	<b>0.001</b>
<b>Resección completa</b>	1.723	0.082
<b>Volumen tumoral</b>	1.004	0.545
<b>Adyuvancia</b>	0.871	0.825

**Tabla 2.1.** Análisis multivariante para la supervivencia mediante regresión de Cox. Para la localización, se empleó “Temporal Izquierda” como variable comparativa.

Para aumentar la potencia estadística, se repitió la regresión de Cox con 110 pacientes, usando el **seguimiento** en meses como variable dependiente. El modelo fue significativo ( $\chi^2=77,551$ ;  $gl=15$ ;  $p<0,001$ ).

El **tratamiento adyuvante completo** redujo significativamente el riesgo pérdida de seguimiento temprana ( $HR=0,408$ ;  $p=0,011$ ). También se asoció fuertemente con el seguimiento la **evolución en la RMN a los 12 meses** ( $HR=1,195$ ;  $p<0,001$ ). La **localización** occipital izquierda mostró una pérdida de seguimiento más temprana ( $HR=2,679$ ;  $p=0,031$ , así como la parietal izquierda ( $HR=1.424$ ,  $p<0,029$ ). Edad, sexo, mutación IDH, volumen tumoral y tipo de resección no fueron significativos.

Este análisis refuerza la importancia del tratamiento adyuvante completo y la localización como factores que afectan al pronóstico, y la RMN al año como predictor del mismo.

Variable	HR (Exp(B))	p-valor
Edad al diagnóstico	1.006	0.547
<b>Sexo</b>	0.698	0.123
<b>Mutación IDH</b>	0.713	0.311
<b>Localización (global)</b>	—	<b>0.015</b>
<b>Frontal derecha</b>	2.017	0.050
<b>Frontal izquierda</b>	1.004	0.993
<b>Línea Media</b>	1.534	0.345
<b>Occipital derecha</b>	3.064	0.088
<b>Occipital izquierda</b>	2.679	<b>0.031</b>
<b>Parietal derecha</b>	1.204	0.690
<b>Parietal izquierda</b>	1.424	<b>0.029</b>
<b>Temporal derecha</b>	0.558	0.103
<b>Evolución RMN año</b>	1.195	<b>&lt;0.001</b>
<b>Resección</b>	1.354	0.114
<b>Volumen tumoral</b>	0.996	0.285
<b>Adyuvancia</b>	0.408	<b>0.011</b>

**Tabla 2.2.** Análisis multivariante para el seguimiento mediante regresión de Cox. Para la localización, se empleó “Temporal Izquierda” como variable comparativa.

## 6. DISCUSIÓN

De acuerdo con *Chen JR y et al*, la presencia de mutación en el gen IDH es un factor independiente de mayor supervivencia<sup>[10]</sup>. En el análisis de esta cohorte se observó que la mediana de supervivencia de los pacientes con IDH no mutado era superior a los mutados. La mediana de supervivencia fue de 12,5 meses (IC95%: 9,7–15,3) para los pacientes con IDH wildtype (n=5), y de 5,2 meses (IC95%: 0,1–11,0) para los pacientes con IDH mutado (n=42),  $p=0,544$ . Además, la mediana del seguimiento para los pacientes con IDH wildtype fue de 7,6 meses (IC95%: 4,0–11,1), mientras que para los pacientes con IDH mutado fue de 5,1 meses (IC95%: 0,15–10,0), con un long-rank  $p=0,316$ . El análisis multivariante no demostró tampoco una influencia significativa del IDH en la supervivencia ( $p=0,4$ ) ni en el seguimiento ( $p=0,311$ ). Esto contrasta, pues, con la literatura, donde la asociación entre una mayor supervivencia en los pacientes con IDH mutado ha sido objetivada.<sup>[5,6,10]</sup> Esto probablemente es debido al limitado tamaño muestral del que se ha dispuesto. La proporción de pacientes con IDH mutado (13%) excede ligeramente la observada por *Chen JR et al* (menor al 10%).<sup>[10]</sup>

Según *Karschinia et al*, un mayor grado de resección se relaciona con una mejor supervivencia; cuanto menor el volumen residual, mayor la supervivencia.<sup>[11]</sup> En esta cohorte se observó una menor mortalidad ( $p=0,01$ ) y un seguimiento más prolongado ( $p=0,001$ ) en los pacientes que obtuvieron una resección completa en relación con aquellos en los que fue incompleta o aquellos que recibieron una biopsia.

Conforme al estudio de *Fyllingen EH et al*, la localización está significativamente relacionada con la supervivencia, concretamente, los GBM ubicados en estructuras centrales como el cuerpo caloso y los ganglios basales tienen un peor pronóstico<sup>[12]</sup>. En el análisis multivariante, no se observó una relación significativa con la supervivencia en tumores centrales, englobados en “línea media”, para esta cohorte ( $p=0,345$ ). No obstante, sí se observó una asociación con un menor seguimiento en los tumores ubicados en el lóbulo occipital izquierdo ( $p=0,031$ ) y en los tumores parietales izquierdos ( $p=0,029$ ).

Según *McMahon DJ et al*, la adyuvancia completa, entendida como radioterapia y temozolamida; asociada a la máxima resección quirúrgica posible del tumor, aumenta la supervivencia<sup>[13]</sup>. En este estudio, el tratamiento adyuvante completo se asoció con un seguimiento más prolongado ( $p=0,011$ ), en consonancia con la literatura, aunque no se observó una asociación significativa con una mejor supervivencia, probablemente por no disponer de un tamaño muestral suficiente.

De acuerdo con *Gzell CE et al*<sup>[16]</sup> y *White ML et al*,<sup>[9]</sup> el control por RMN postoperatorio, así como el control al año, permiten predecir el pronóstico de los pacientes con GBM. En nuestro estudio, la

estabilidad radiológica al año en el estudio por RMN se asoció significativamente con una mayor supervivencia ( $p < 0,001$ ) y un mayor seguimiento ( $p < 0,001$ ). En el análisis multivariante, mostró también una asociación significativa tanto con la supervivencia ( $p = 0,001$ ), como con el seguimiento ( $p > 0,001$ ).

La edad mostró en la regresión de Cox, una relación casi significativa ( $p = 0,052$ ) con una mejor supervivencia, para esta cohorte. Esto coincide con el estudio de *Blakstad H et al*, donde se objetivó una menor edad como un factor independiente para una mayor supervivencia.<sup>[5]</sup>

Otros factores que en la literatura han sido considerados factores independientes para un mejor pronóstico, como el sexo femenino<sup>[16]</sup> o el menor tamaño tumoral preoperatorio,<sup>[15]</sup> no mostraron una asociación significativa en esta cohorte.

## 7. CONCLUSIONES

1. El tamaño muestral de nuestra cohorte no permite observar una relación estadísticamente significativa entre la presencia de la mutación IDH1 R132H y un mejor pronóstico.
2. El control radiológico postoperatorio y al año de la intervención puede ser un buen predictor del pronóstico del GBM.
3. Un tratamiento adyuvante completo, la obtención de un grado de resección óptimo y una localización tumoral favorable pueden ser factores de buen pronóstico.
4. Un trabajo multidisciplinar es esencial para garantizar el tratamiento y seguimiento óptimo de los pacientes con GBM.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Central Nervous System Tumors. WHO Classification of Tumours, 5th ed., vol. 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
2. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):299–312. doi: 10.3322/caac.21613. PMID: 32478924.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987–96.
4. Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(Suppl 3):iii1–105. doi: 10.1093/neuonc/noab200.

5. Blakstad H, Brekke J, Rahman MA, et al. Survival in a consecutive series of 467 glioblastoma patients: Association with prognostic factors and treatment at recurrence at two independent institutions. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281166. doi: 10.1371/journal.pone.0281166.
6. Ahmadipour Y, Jabbarli R, Gembruch O, Pierscianek D, Darkwah Oppong M, Dammann P, et al. Impact of multifocality and molecular markers on survival of glioblastoma. *World Neurosurg*. 2019 Feb;122:e461–e466. doi: 10.1016/j.wneu.2018.10.075. PMID: 30347300.
7. Brown NF, Ottaviani D, Tazare J, et al. Survival outcomes and prognostic factors in glioblastoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13):3161. doi: 10.3390/cancers14133161.
8. Witteler J, Schild SE, Rades D. Prognostic factors of local control and survival in patients irradiated for glioblastoma multiforme (GBM). *Anticancer Res*. 2020;40(12):7025–7030. doi: 10.21873/anticancer.14728.
9. White ML, Zhang Y, Yu F, et al. Post-operative perfusion and diffusion MR imaging and tumor progression in high-grade gliomas. *PLoS One*. 2019 Mar 18;14(3):e0213905. doi: 10.1371/journal.pone.0213905. PMID: 30883579.
10. Chen JR, Yao Y, Xu HZ, Qin ZY. Isocitrate dehydrogenase (IDH)1/2 mutations as prognostic markers in patients with glioblastomas. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2583. doi: 10.1097/MD.0000000000002583. PMID: 26945349.
11. Karschnia P, Young JS, Dono A, Häni L, Sciortino T, Bruno F, et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol*. 2023. doi: 10.1093/neuonc/noac193. PMID: 35961053.
12. Fyllingen EH, Bø LE, Reinertsen I, et al. Survival of glioblastoma in relation to tumor location: A statistical tumor atlas of a population-based cohort. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021 Jul;163(7):1895–1905. doi: 10.1007/s00701-021-04802-6.
13. McMahon DJ, Gleeson JP, O'Reilly S, Bambury RM. Management of newly diagnosed glioblastoma multiforme: Current state of the art and emerging therapeutic approaches. *Med Oncol*. 2022 Jun 18;39(9):129. doi: 10.1007/s12032-022-01708-w.
14. Gzell CE, Wheeler HR, McCloud P, et al. Small increases in enhancement on MRI may predict survival post radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2016 May;128(1):67–74. doi: 10.1007/s11060-016-2074-4.
15. Leu S, Boulay JL, Thommen S, et al. Preoperative two-dimensional size of glioblastoma is associated with patient survival. *World Neurosurg*. 2018 Jul;115:e448–e463.
16. Kim M, Kim S, Park YW, et al. Sex as a prognostic factor in adult-type diffuse gliomas: An integrated clinical and molecular analysis according to the 2021 WHO classification. *J Neurooncol*. 2022 Sep;159(3):695–703. doi: 10.1007/s11060-022-04114-4.
17. Gerritsen JKW, Zwarthoed RH, Kilgallon JL, et al. Impact of maximal extent of resection on postoperative deficits, patient functioning, and survival within clinically important glioblastoma subgroups. *Neuro Oncol*. 2023;25(5):958–972. doi: 10.1093/neuonc/noac255.
18. Pavlov V, Wölfer J, Krigers A, Kickingereder P, Bendszus M, Tabatabai G, et al. Symptom presentation in glioblastoma: a prospective cohort study. *J Neurooncol*. 2024 Apr;166(2):325–333. doi: 10.1007/s11060-025-05012-1.

## 9. ANEXO

### Anexo 1: clasificación de la OMS 2021 para el GBM:

#### **WHO grades of select CNS tumours**

Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma I

Papillary glioneuronal tumour I

#### **Diffuse astrocyte and oligodendroglial tumours**

Rosette-forming glioneuronal tumour I

Diffuse astrocytoma, IDH-mutant II

Central neurocytoma II

Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant III

Extraventricular neurocytoma II

Glioblastoma, IDH- wildtype IV

Cerebelar liponeurocytoma II

Glioblastoma, IDH-mutant IV

Diffuse midline glioma H3K27M-mutant

#### **Tumours of the pineal región**

Oligodendrogloma, IDH-mutant and 1p/19q-codelcted II

Pineocytoma

Anaplastic oligodendrogloma, IDH-mutant and 1p/19q-

Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation II or III

codelcted III

Pineoblastoma IV

Papillary tumour of the pineal región II or III

#### **Other astrocytic tumours**

Pilocytic astrocytoma I

#### **Embryonal tumours**

Subependymal giant cell astrocytoma I

Meduloblastoma (all subtipos) IV

Pleomorphic xanthastrocytoma II

Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered IV

Anaplastic pleomorphic xanthastrocytoma III

Meduloepithelioma IV

CNS embryonal tumour, NOS IV

#### **Ependymal tumours**

Atypical teratoid/rhabdoid tumour IV

Subependymoma I

CNS embryonal tumour with rhabdoid features IV

Myxopapillary ependymoma I

Ependymoma II

#### **Tumours of the cranial and paraspinal nerves**

Ependymoma, RELA fusión-positive II or III

Schwannoma I

Anaplastic ependymoma III

Neurofibroma I

Perineurinoma I

#### **Other gliomas**

Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) II, III or IV

Angiocentric glioma I

Choroid glioma of third ventricle II

#### **Meningiomas**

Meningioma I

#### **Choroid plexus tumours**

Atypical Meningioma II

Choroid plexus papiloma I

Anaplastic (malignant) Meningioma III

Atypical choroid plexus papiloma II

Choroid plexus carcinoma III

#### **Mesenchymal, non-meningothelial tumours**

Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma I, II or III

#### **Neuronal and mixed neuronal-glia tumours**

Haemangioblastoma I

Dysembryoplastic neuroepithelial tumour I

Gangliocytoma I

#### **Tumours of the sellar región**

Ganglioglioma I

Craniopharygioma I

Anaplastic ganglioglioma III

Granular cell tumour

Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (hermitte- Duclos)

Pituicytoma I

Spindle cell oncocyoma I

## Anexo 2: Glosario.

**Cm<sup>3</sup>:** Centímetros cúbicos.

**DWI:** Diffusion Weighted Imaging

**F D:** Frontal derecho.

**F I:** Frontal izquierdo.

**GBM:** Glioblastoma multiforme.

**HCUV:** Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

**HR:** Hazard Ratio (riesgo relativo en análisis de supervivencia).

**IDH:** Enzima isocitrato deshidrogenasa 1.

**IQR:** Interquartile Range (rango intercuartílico).

**L M:** Línea media.

**MGMT:** O6-metilguanina-DNA metiltransferasa.

**O D:** Occipital derecho.

**O I:** Occipital izquierdo.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**P D:** Parietal derecho.

**P I:** Parietal izquierdo.

**Q1:** Primer cuartil (percentil 25).

**Q3:** Tercer cuartil (percentil 75).

**RIC:** Rango intercuartílico.

**RMN:** Resonancia magnética nuclear.

**SNC:** Sistema nervioso central.

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences.

**T D:** Temporal derecho.

**T I:** Temporal izquierdo.

**TERT:** transcriptasa inversa de la telomerasa.

## Anexo 3: Dictamen del Comité de Ética.

## Anexo 4: Póster.

# ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL IDH Y SU IMPLICACIÓN PRNÓSTICA EN EL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Autor: Fernando Centeno Beltrán. Tutor: Prof. Carlos Alberto Rodríguez Arias.

Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina.



## Introducción

El **glioblastoma multiforme (GBM)** es el tumor primario más frecuente y agresivo del SNC, con una mediana de supervivencia inferior a los 15 meses pese al tratamiento estándar con cirugía, radioterapia y temozolomida. La clasificación actual de la OMS incorpora criterios moleculares que permiten distinguir entre gliomas IDH mutados, asociados a mejor pronóstico, y los IDH wildtype. **La mutación más frecuente es la IDH1 R132H.** Menos del 10% de los diagnósticos portan una mutación en el gen IDH. Entre los principales factores pronósticos descritos en la literatura se encuentran la edad, el volumen tumoral, la extensión de la resección quirúrgica, el tratamiento adyuvante y la evolución radiológica a los 12 meses.

## Objetivos

1. Evaluar la **implicación de la mutación del gen IDH en el pronóstico** de los pacientes con GBM en el HCUV.
2. Determinar la proporción de pacientes diagnosticados de GBM con IDH mutado vs wildtype.
3. Analizar la relación entre el pronóstico y el tratamiento.
4. Estudiar la influencia de la mutación IDH en la supervivencia y el seguimiento clínico.

## Material y métodos

Estudio **observacional, retrospectivo** sobre una cohorte de 110 pacientes con diagnóstico de GBM tratados en el HCUV entre 2019 y 2023. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, mutación o no del IDH, volumen y localización tumoral, tipo de cirugía y de resección, evolución radiológica al año y tratamiento adyuvante recibido.

Se realizó un **análisis estadístico** con SPSS mediante Kaplan-Meier y regresión de Cox para evaluar la asociación de las variables con la supervivencia y el seguimiento. Este estudio fue aprobado por el CEIm.

## Resultados

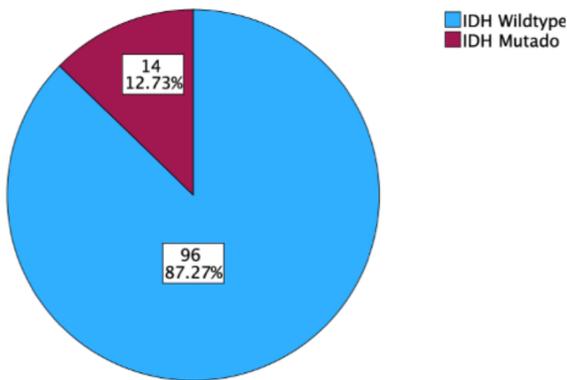


Figura 1. Gráfico de sectores con la distribución de la mutación IDH1 R132H.

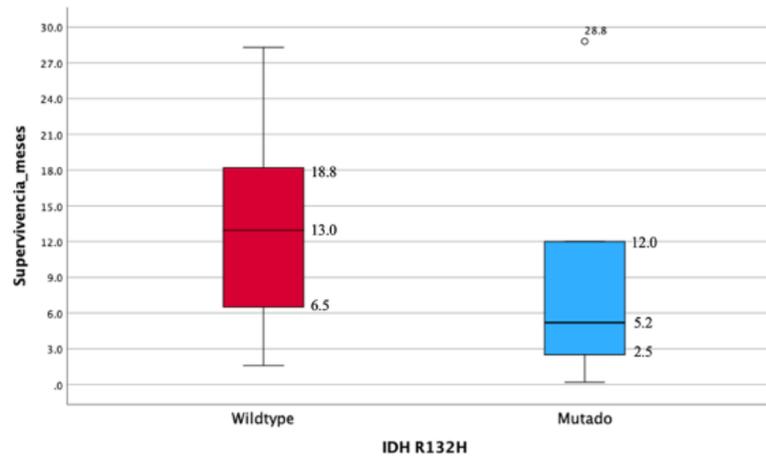


Figura 2. Boxplot de la supervivencia en meses según el estado de mutacional del IDH. La mediana de supervivencia fue mayor en wildtype.

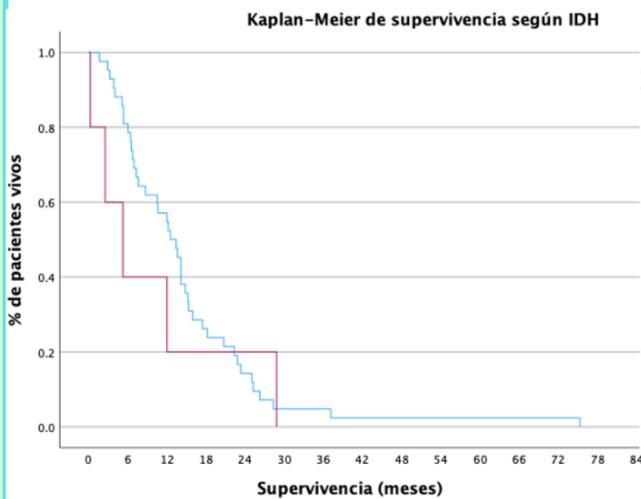


Figura 3. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia según el estado mutacional del gen IDH. Supervivencia: wildtype 12,5 meses (IC95%: 9,7–15,3) vs mutado 5,2 meses (IC95%: 0,1–11,0). No se alcanzó significación estadística (log-rank p=0,544).

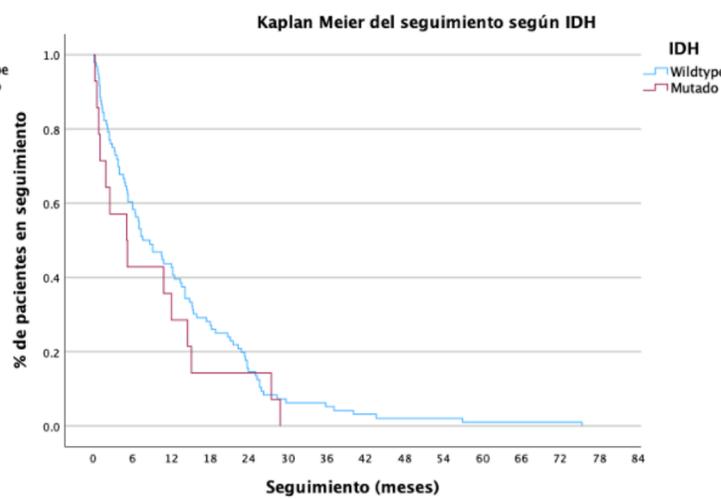


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier del seguimiento según el estado mutacional del IDH. Seguimiento: wildtype 7,6 meses (IC95%: 4,0–11,1) vs mutado 5,1 meses (IC95%: 0,15–10,0). No se alcanzó significación estadística (log-rank p=0,316).

Variable	HR (Exp(B))	p-valor
Edad al diagnóstico	1.006	0.547
Sexo	0.698	0.123
Mutación IDH	0.713	0.311
Localización global	No aplicable	<b>0.015</b>
• Frontal dcha.	2.017	0.05
• Frontal izqda.	1.004	0.993
• Línea Media	1.534	0.345
• Occipital dcha.	3.064	0.088
• Occipital izqda.	2.679	<b>0.031</b>
• Parietal dcha.	1.204	0.69
• Parietal izqda.	1.424	<b>0.029</b>
• Temporal dcha.	0.558	0.103
Evolución RMN año	1.195	<b>&lt;0.001</b>
Resección	1.354	0.114
Volumen tumoral	0.996	0.285
Adyuvancia	0.408	<b>0.011</b>

Tabla 1. Análisis multivariante para el seguimiento mediante regresión de Cox. La adyuvancia incompleta y algunas localizaciones (occipital y parietal izquierdas) se asociaron significativamente con un menor seguimiento. La evolución en la RMN al año se asoció significativamente con un mayor seguimiento.

## Conclusiones

- La **mutación IDH no mostró asociación significativa con la supervivencia ni con el seguimiento**, probablemente debido al limitado tamaño muestral.
- La **evolución radiológica en la RMN al año es un buen predictor del pronóstico.**
- El **tratamiento adyuvante y la localización tumoral** influyen en el pronóstico.
- El análisis multivariante (regresión de Cox) mostró que las **localizaciones occipital y parietal izquierdas se asociaron con peor evolución clínica.**
- Un **abordaje multidisciplinar** es clave para optimizar el tratamiento y seguimiento del GBM.

## Bibliografía

